

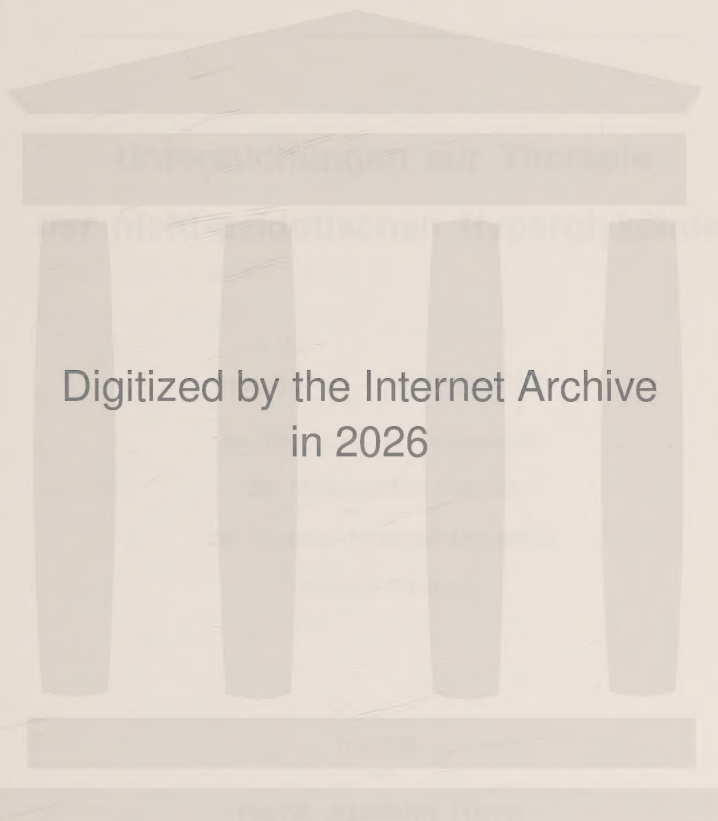
**Untersuchungen zur Therapie
der nicht-azidotischen Hyperglykämie**

von

Heinz-Joachim Horn

aus

Nürnberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546215_0042

Aus der Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung

(Vorsteher: Professor Dr. Dr. h.c. G. Berg)

in der Medizinischen Klinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Professor Dr. L. Demling)

Untersuchungen zur Therapie der nicht-azidotischen Hyperglykämie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Heinz-Joachim Horn

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Priv.-Doz. Dr. F. Matzkies
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.1980

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
A Einleitung	1
B Methode	4
C Ergebnisse	
1. Patientendaten	7
2. Verlaufsbeobachtungen in Form von Mittelwertsdiagrammen und Tabellen	12
a) Diagnostische Werte	12
b) Therapeutische Werte	16
3. Vergleichende Verlaufsbeobachtungen diagnostischer und therapeutischer Daten	22
4. Angaben über den Gesamtverbrauch an Pharmaca	24
5. Darstellung der Ergebnisse durch mathematische Beziehungen und geschlossene Funktionen	25
a) Angabe aller Verlaufskurven in Form von Exponentialfunktionen	25
b) Darstellung des Blutzuckerspiegels und der Insulin-Zufuhr im Diagramm	27
c) Zusammenhängende Darstellung der Insulin-Zufuhr in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel	29
D Diskussion	31
1. Gegenüberstellung der Ergebnisse bei hyperosmolarer Stoffwechsellage mit vergleichbaren Ergebnissen bei azidotischer Stoffwechsellage	31
a) Diagnostische Daten	31
b) Therapeutische Daten	34

Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung)

Seite:

2.	Gegenüberstellung der Ergebnisse mit der Literatur	42
E	Zusammenfassung	53
F	Literaturverzeichnis	54

Einleitung

Dramatische Entgleisungen des Kohlehydratstoffwechsels sind als ketoazidotisches Koma bekannt. Es geht mit einer vermehrten Ketonkörperbildung (Azidose) und Erniedrigung des Basenüberschusses einher.

Während die ketoazidotische Form auf einem absoluten Insulinmangel beruht und schon der Jugendliche betroffen sein kann, spielen bei der hyperosmolaren Form ein relativer Insulinmangel sowie der Flüssigkeitsverlust bei den meist älteren Patienten die Hauptrolle.

Auslösend wirken in erster Linie harmlose Infektionen mit dem grippalen Infekt an erster Stelle. Ebenso können vaskuläre Komplikationen, wie ein Herzinfarkt, Mesenterialinfarkt oder ein Gangrän zum Koma führen und oft verursachen Fehler in der Behandlung, z.B. durch Weglassen oder Reduzierung von Antidiabetica, oder unsachgemäße Verordnung von Saluretika den Ausbruch eines hyperosmolaren Coma diabeticum. Diätfehler in Form von überschüssiger quantitativer bzw. falsch qualitativer Nahrungszufuhr können gleichfalls zum Koma führen.

Obwohl gerade ältere Diabetiker im Hinblick auf diese Ursachen besonders gefährdet sind, kann durch entsprechende, rechtzeitige Aufklärung gerade bei Einhaltung einer strikten Diät und durch prophylaktische Maßnahmen zur Senkung der Komahäufigkeit beigetragen werden.

Ein Vergleich von Untersuchungen aus den Jahren 1958 und 1973 zeigt den Erfolg bei der Bekämpfung des diabetischen Komas: Innerhalb von 15 Jahren konnte die Häufigkeitsrate von 79 Komafällen auf 3,1 Fälle bei 1.000 Diabetespatienten pro Jahr gesenkt werden. (7) (29)

Bei diesen Zahlen ist jedoch zu beachten, daß sich die Haupt-Todesursache bei Diabetikern vom diabetischen Koma mit 41 % vor der Insulinära auf arteriosklerotische Gefäßveränderungen mit 71 % in unserer Zeit verschoben hat. (7) Das Koma selbst nimmt heute nur noch einen Anteil von 1,7 % ein. (29)

Wie entscheidend die Blutzuckerregulation für die Lebenserwartung des einzelnen Zuckerpatienten ist, wird aus der Manifestationshäufigkeit diabetischer Gefäßschäden in Abhängigkeit von der Stoffwechselsituation deutlich. Während bei nur 19 % der immer gut eingestellten Patienten arteriosklerotische Wandprozesse auftraten, mußten bei den wechselnd bis schlecht eingestellten Patienten über 40 %, also mehr als doppelt so viele, mit deren Auftreten rechnen. (7) Dabei nimmt die Koronarsklerose - mit über 51 % die häufigste Todesursache bei Diabetes mellitus überhaupt - den größten Raum ein. Die besten Chancen zur Vermeidung diabetischer Gefäßschäden bietet also eine stets optimal ausgeglichene Stoffwechsellage, wobei dem Blutzuckerspiegel als Leitwert bei vielen Autoren eine große Rolle zukommt. (3) (5) (17) (31)

Dabei sollte die Zeit der Entgleisung möglichst kurz gehalten werden, was bei leichteren, mit nur unter-schwelligen, vegetativen Symptomen einhergehenden Dekompensationsformen schwieriger zu erreichen ist als beim offen zutage tretenden diabetischen Koma, bei dem durch genaue Registrierung von Blutzuckerspiegel, Elektrolytwerten, pH etc. bessere Kontroll- und Therapie-möglichkeiten gegeben sind.

Durch diese Maßnahmen konnte die Komaletalität in den letzten Jahren drastisch auf durchschnittliche Werte von 10 % gesenkt werden. (18) (29) (30) (44)

Große Bedeutung kommt dabei wiederum dem Blutzuckerspiegel zu Beginn der Therapie zu. Je niedriger dieser liegt, desto geringer ist die Letalität und umgekehrt. (30)

Die Senkung des Blutzuckerspiegels stellt demnach im Zusammenhang mit der Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution die Hauptaufgabe bei der Therapie des nicht azidotischen Coma diabeticum dar. Um die Letalitätsquote so gering wie möglich werden zu lassen, ist die Einstellung immer weiter zu optimieren.

Sinn und Zweck dieser Arbeit ist es, aufgrund von empirisch gewonnenen Daten konkrete Hinweise für eine optimale Komatherapie zu geben. Anhand statistisch relevanter Blutzucker- und Elektrolytwerte im Vergleich mit der erfolgten Therapie wurde ein Schema entwickelt, das selbst bei Anwendung rechnergesteuerter Therapieformen Anwendung finden kann.

Methode

In den Jahren 1972 - 1976 wurden an der Med. Universitäts-Klinik Erlangen 1.136 Patienten mit der Erst- oder Zweitdiagnose Diabetes mellitus stationär aufgenommen. Aus diesem Patientengut wurden 237 Fälle ausgewählt, die in ihrem Krankheitsbild einer hyperosmolaren, nicht azidotischen Form der Stoffwechselentgleisung entsprachen. Kriterien der Auswahl waren dabei ein Blutzuckerspiegel über 300 mg%, ein pH-Wert über 7,3 und ein aktueller Bicarbonatspiegel über 20 mval/l.

49 dieser Patienten (das sind 20,7 %) konnten innerhalb von 24 Stunden befriedigend eingestellt werden, d.h. ihr Blutzuckerspiegel sank kontinuierlich unter 200 mg%, Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste konnten entsprechend substituiert werden.

Bei 21 Patienten war die Dokumentation ungenügend. Von den 49 Patienten konnten deshalb nur 28 (entsprechend 11,8 %) in dieser Arbeit ausgewertet werden.

Das Alter der Patienten streute zwischen 18 und 78 Jahren; es betrug durchschnittlich 56,5 Jahre.

16 Patienten waren männlichen, 12 weiblichen Geschlechts.

Von jedem einzelnen Patienten wurde eine Tabelle angelegt, die über Krankheitsverlauf und parallellaufende Therapie während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme in die Klinik Auskunft gibt. Auf der diagnostischen Seite gingen ein: der zur jeweiligen Stunde gemessene Blutzuckerspiegel in mg% sowie der K^+ - und Na^+ -Spiegel in mval/l. Bicarbonatspiegel und pH wurden innerhalb von 24 Stunden meistens nur einmal gemessen. Auf der therapeutischen Seite standen die Verabreichung von Insulin in IE/h, Bicarbonat und K^+ in mval/h, sowie von Kohlehydraten in g/d.

Die Gabe von Eiweiß war sehr gering bzw. unzureichend dokumentiert und konnte deshalb nicht berücksichtigt werden.

Ferner wurde eine Flüssigkeitsbilanz erstellt. Dabei wurde ein durchschnittliches Transpirat von 800 ml/24 Std. berücksichtigt.

Alle Werte wurden auf eine Stunde bezogen und entsprechend umgerechnet. Beim Insulin wurde es z.B. notwendig, die durch verschiedene Applikationsarten hervorgerufenen unterschiedlichen Verteilungsmuster in der Wirkung auszugleichen. Setzt man - trotz bekannter Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten - die Wirkungsdauer einer intravenösen Injektion von Alt-Insulin gleich 1 Stunde, so gelten im Vergleich dazu für die subcutane oder intramuskuläre Applikation von Alt-Insulin eine 4-fach und für die Verabreichung von Depot-Insulin eine 10-fach längere Wirkungszeit. Um in diesen Fällen auf den Ein-Stunden-Wert zu kommen, mußte die Insulindosis nur durch den entsprechenden Verlängerungsfaktor dividiert werden. Die Aufteilung der Einzeldosen erfolgte auf die folgenden Stunden. Intravenöse Infusionen von Insulin und anderen Pharmaca wurden ebenfalls entsprechend ihrer Infusionsdauer auf 1 Stunden aufgeteilt.

Bei der Darstellung der Ergebnisse wurden zwei verschiedene Wege eingeschlagen. Um den konkreten Verlauf der Meßwerte der hier vorgestellten Patienten mit hyperosmolarer Stoffwechselentgleisung mit denen azidotischer Dekompensation aus früheren Untersuchungsergebnissen der Stoffwechselabteilung (21) anhand graphischer Darstellungen vergleichen zu können, wurde auch in den hier angegebenen 28 Fällen bei jedem einzelnen Stundenwert das arithmetische Mittel mit Standardabweichung berechnet.

Die statistisch relevante Fallzahl war insbesondere bei einigen Stundenwerten der gemessenen Blutzucker-, Kalium- und Natriumspiegel sehr gering, sodaß die Diagramme der größeren Anschaulichkeit halber in diesen Fällen durch eine tabellarische Übersicht ergänzt bzw. ersetzt werden mußten.

Im Gegensatz dazu lag die Fallzahl bei den therapeutischen Eingaben stets konstant bei 28 - auch wenn in einer Stunde keine Zufuhr erfolgte, ging dies als Null in die Mittelwertsberechnung mit ein. Durch Summierung der einzelnen Mittelwerte erhielt man den entsprechenden, statistisch verwertbaren Verbrauch an Insulin, Bicarbonat, Kalium, zugeführter Flüssigkeit und Kohlehydraten während der ersten 24 Stunden der Therapie.

Bei dem anderen Verfahren wurde zur Ermittlung einer geschlossenen Darstellung nach der "Methode der kleinsten Fehlerquadrate" vorgegangen. Mittels HEWLETT - PACKARD - Rechners, Modell 9830 A, wurden die entsprechenden Punkte einer durchgehenden Kurve berechnet und mittels angeschlossenen Plotters ausgedruckt. Ebenfalls kann eine Funktionsgleichung angegeben werden, die nach dem oben benannten Näherungsverfahren den mathematischen Zusammenhang zwischen den Meßgrößen und der Zeit darstellt. Diese Funktionen sind in ihrer Kompatibilität letztlich wieder Ausgangspunkt einer rechnergesteuerten Therapie.

Ergebnisse

Patientendaten (Tab.1)

Nr.	Name	Geschl.	Leb- Alter (Jahre)	Diagnosen	Körper- gew. (kg)	Körper- größe (cm)	Infekte
1	J.S.	♀	53	Euthyreote Struma Diabetes mellitus Kompens.Niereninsuffizienz Herzinsuffizienz	-	-	-
2	A.H.	♂	62	Koronare Herzkrankheit (Angina Pectoris) Diabetes mellitus Hypertriglyceridämie Psoriasis vulgaris Hypertonie	85	181	-
3	B.M.	♀	69	Stammhirninsult Diabetes mellitus Verdacht a.Leberzirrhose Anämie	-	-	-
4	W.H.	♂	38	Akut.Hinterwandinfarkt Diabetes mellitus Hypertonie Adipositas Hyperlipidämie	99	178	-
5	D.K.	♂	25	Juveniler Diab.mell. Zust.nach osmot.nicht- ketoazidot.Präcoma diab. Hyperlipidämie	68	175	-
6	W.D.	♂	56	Zust.nach Vorderseiten- wandinfarkt Diabetes mellitus Diabet.Makroangiopathie/ Gangrän Hyperlipidämie Typ IV Adipositas Nephrolithiasis	116	178	-
7	W.K.	♂	43	Diabetes mellitus Niereninsuffizienz (Kimmelstiel/Wilson) Panaritium re.Großzehe	69	181	Panaritium

Fortsetzung Patientendaten (Tab.1)

Nr.	Name	Geschl.	Leb.- Alter (Jahre)	Diagnosen	Körp.- gew. (kg)	Körp.- größe (cm)	Infekte
8	R.R.	♀	72	Diabetes mellitus mit abgelaufenen Koma Bronchopneumonie Knotige Rezidivstruma	58	168	Broncho- pneumo- nie
9	E.M.	♀	71	Diabetes mellitus Arterielle Hypertonie Harnwegsinfekt Zerebralsklerose	68	155	Harnwegs- infekt
11	R.S.	♂	42	Diabetes mellitus Verschluß der erstangel. Enteroanastomose b.Zust. nach Duodenopankreat- ektomie	71	180	-
13	R.J.	♀	66	Gallenblasenhydrops Diabetes mellitus Koronarsklerose	71	157	-
14	D.G.	♀	62	Metastasierender TU (kleinzell. Carcinom) Diabetes mellitus Herzinsuffizienz Dekubitus	58	162	-
15	H.V.	♀	72	Apoplektischer Insult Diabetes mellitus Bronchopneumonie	-	-	Broncho- pneumo- nie
16	A.M.	♀	70	Zust.nach Vorderwand- infarkt Diabetes mellitus Hiatushernie Verd.auf Hotadenom Eisenmangelanämie	44	158	-
17	T.K.	♂	68	Diabetes mellitus Zust.nach hyperosmolarem, nicht ketoazidotischem Coma diabeticum Chron.Pyelonephritis Gicht Prostatahypertrophie	83	177	-

Fortsetzung Patientendaten (Tab. 1)

Nr.	Name	Geschl.	Leb.- Alter (Jahre)	Diagnosen	Körp.- gew. (kg)	Körp.- größe (cm)	Infekte
18	E.H.	♂	62	Hirnstamm Massenblutung Diabetes mellitus Generalisierte Arterio- sklerose	-	166	-
19	A.P.	♂	49	Zust.nach Hinterwand- infarkt Diabetes mellitus Harnwegsinfekt Alkoholentzugsdelir	78	-	Harnwegs- infekt
20	G.G.	♂	77	Linksherzversagen bei koronarer Mangeldurch- blutung Diabetes mellitus Parkinsonismus	-	-	-
21	B.A.	♂	30	Jugendl.Diab.mellitus (Präcoma) Chron.Pyelonephritis Zerebrales Anfallsleiden	56	170	-
22	R.H.	♂	38	Diabetes mellitus Arterielle Hypertonie Glomeruliosklerose Niereninsuffizienz Normochrome Anämie	69	181	-
23	U.H.	♀	62	Diabetes mellitus Diabet.Glomeruliosklerose (Kimmelstiel/Wilson) Doppelherzinsuffizienz	76	164	-
24	J.R.	♂	18	Akute, aleukämische Myelose Diabetes mellitus Verd.a. Hyperthyreose	51	159	-
25	L.A.	♀	76	Hyperosmolares Coma diab. Enzephalomalazie Linksschenkelblock Asystolien	-	-	-

Fortsetzung Patientendaten (Tab. 1)

Nr.	Name	Geschl.	Leb- Alter (Jahre)	Diagnosen	Körp- gew. (kg)	Körp- größe (cm)	Infekte
26	E.M.	♀	75	Diabetes mellitus Enzephalomalazie	-	-	-
27	K.S.	♂	78	Globale Herzinsuffizienz mit supraventriculärer Tachycardie Diabetes mellitus Orchitis	49	163	Orchitis
28	W.E.	♂	35	Leberzirrhose Diabetes mellitus Portale Hypertonie Herzinsuffizienz	-	-	-

Auffallend häufig bestanden cardiovasculäre Komplikationen, Nierenschäden und Infektionskrankheiten.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die vorhandenen Begleiterkrankungen.

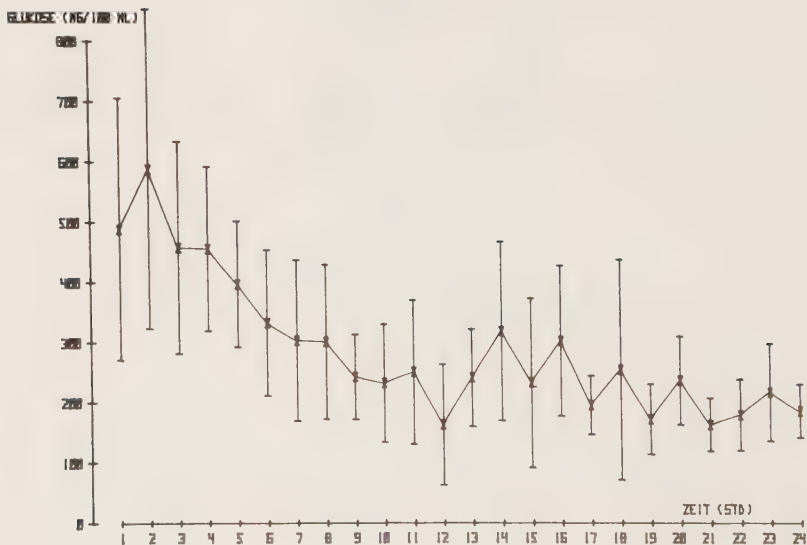
Tab. 2: Erkrankungen der 28 Diabetespatienten
in Fallzahl und Prozent

		in %
I.	<u>Erkrankungen des Herzens</u>	<u>14</u> <u>50</u>
	1. Koronare Komplikationen (Infarkt, Angina pectoris)	7 25
	2. Herzinsuffizienz	5 17,9
	3. Herzrhythmusstörungen	2 7,1
II.	<u>Erkrankungen der Gefäße</u>	<u>12</u> <u>42,9</u>
	1. Apoplektische Insulte Enzephalomalazien	5 17,9
	2. Hypertonie	4 14,3
	3. Diabetische Makroangiopathien	2 7,1
	4. Zerebralsklerose	1 3,6
III.	<u>Erkrankungen der Niere</u>	<u>7</u> <u>25</u>
	1. Diabet. Glomerulosklerose	4 14,3
	2. Chron. Pyelonephritis	2 7,1
	3. Nephrolithiasis	1 3,6
IV.	<u>Infektionskrankheiten</u>	<u>6</u> <u>21,4</u>
	1. Bronchopneumonie	2 7,1
	2. Harnwegsinfekte	2 7,1
	3. Sonstige	2 7,1
V.	<u>Hyperlipidämien</u>	<u>4</u> <u>14,3</u>
VI.	<u>Anämien</u>	<u>3</u> <u>10,7</u>
VII.	<u>Erkrankungen der Schilddrüse (Strumas)</u>	<u>3</u> <u>10,7</u>
VIII.	<u>Tumoren</u>	<u>2</u> <u>7,1</u>
IX.	<u>Sonstige</u>	<u>13</u> <u>46,4</u>

Verlaufsbeobachtungen in Form von Mittelwertsdiagrammen
und Tabellen

Diagnostische Werte

Abb. 1: Mittlerer Blutzuckerspiegel über 24 Stunden
(mit Standardabweichung)



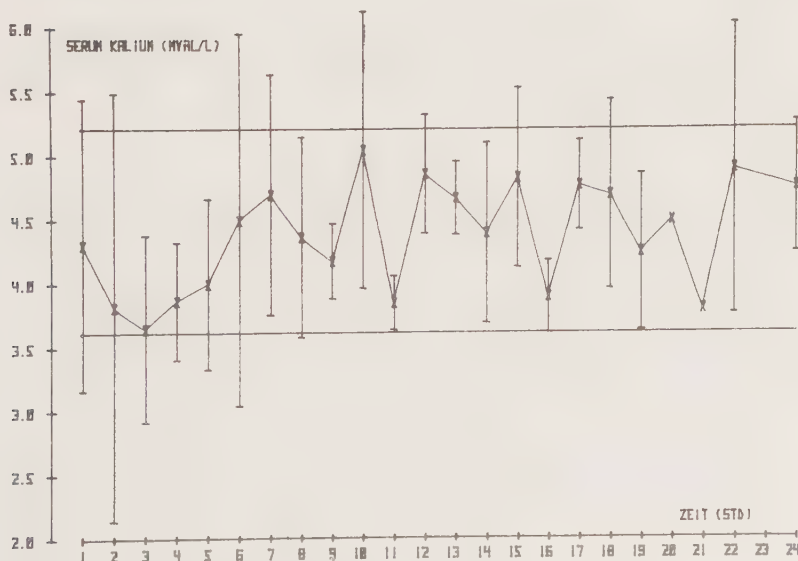
Der BZ-Spiegel fiel nach einem Maximum von 588 mg% ($n = 4$) in der 2. Stunde unter entsprechender Insulintherapie bis zur 12. Stunde auf 162 mg% ($n = 7$) kontinuierlich ab.

Danach kam es zu einer neuerlichen Erhöhung auf 318 mg% (n = 5) in der 14. Stunde mit sich anschließender, periodisch schwankender Abnahme der BZ-Werte bis zu einem Endwert von 184 mg% (n = 13) in der 24. Stunde.

Tab. 3: Blutzuckerungsverlauf: Ausgewählte Mittelwerte mit Standardabweichung

Stunde	Mittelwert BZ (mg/100 ml)	Standard- abweichung BZ (mg/100 ml)	Zahl der Fälle n
1	488,6	$\pm$ 217,4	25
2	588,3	$\pm$ 264,4	4
12	162,4	$\pm$ 99,8	7
14	317,6	$\pm$ 148,3	5
24	183,8	$\pm$ 43,5	13

Abb. 2: Mittlerer Serum-Kalium-Spiegel über 24 Stunden (mit Standardabweichung)



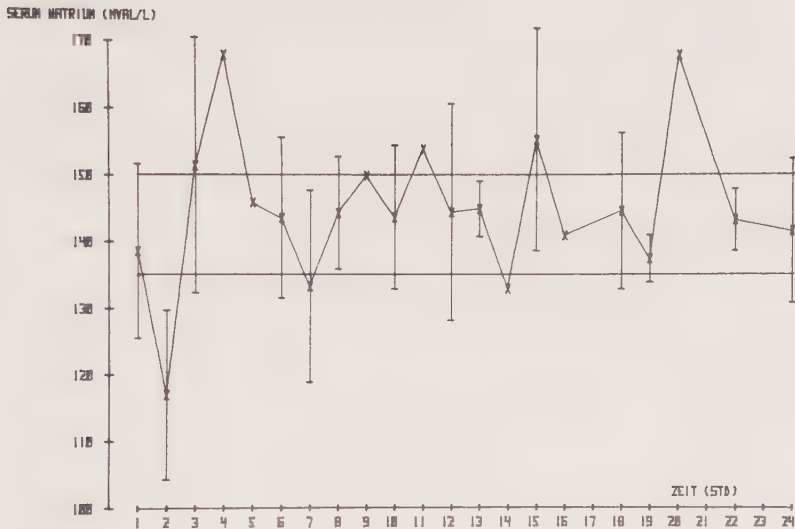
Der Serum-K⁺-Spiegel fiel von 4,3 mval/l (n = 17) zu Beginn der Therapie auf seinen Minimalwert von 3,65 mval/l (n = 4) in der 3. Stunde, stieg darauf bis zur 7. Stunde auf 4,7 mval/l (n = 4) an, um dann in sprunghaftem Wechsel zwischen Maxima (größter Wert in der 10. Stunde mit 5,1 mval/l (n = 4)) und Minima (kleinster Wert in der 11. Stunde mit 3,85 mval/l (n = 2)) einem Endwert von 4,8 mval/l (n = 5) in der 24. Stunde zuzustreben.

Alle Meßwerte lagen im Normbereich, der 3-Stunden-Wert hart an der unteren, der 10-Stunden-Wert hart an der oberen Grenze.

Tab. 4: Serum-Kalium-Verlauf : Ausgewählte Mittelwerte mit Standardabweichung

Stunde	Mittelwert Serum-K ⁺ (mval/l)	Standard- abweichung Serum-K ⁺ (mval/l)	Zahl der Fälle n
1	4,3	± 1,1	17
3	3,65	± 0,7	4
7	4,7	± 0,9	4
10	5,1	± 1,1	4
11	3,85	± 0,2	2
24	4,8	± 0,5	5

Abb. 3: Mittlerer Serum-Natrium-Spiegel über 24 Stunden
(mit Standardabweichung)



Bei der Darstellung des Serum- Na^+ -Spiegels ergab sich ein unregelmäßiger Verlauf, bei dem Ausgangs- und Endwerte mit 138,6 mval/l ($n = 16$) bzw. 141,7 mval/l ($n = 3$) im Normbereich lagen. In der 2. Stunde erreichte der Na^+ -Spiegel jedoch schon sein absolutes Minimum mit 117,0 mval/l ($n = 2$), in der 4. und 20. Stunde sein absolutes Maximum mit jeweils 168 mval/l ($n = 1$).

Insgesamt kam es 5 mal zur Hypernatriämie (3., 4., 11., 15. und 20. Stunde) und 3 mal zur Hyponatriämie (2., 7. und 14. Stunde).

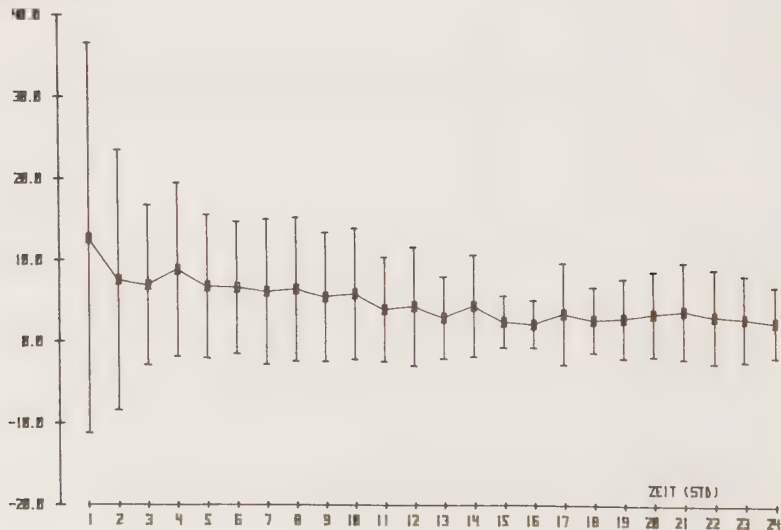
Tab. 5: Serum-Natrium-Verlauf: Ausgewählte Mittelwerte
mit Standardabweichung

Stunde	Mittelwert Serum-Na ⁺ (mval/l)	Standard- abweichung Serum-Na ⁺ (mval/l)	Zahl der Fälle n
1	138,6	+ 13,1	16
2	117,0	+ 12,7	2
4	168,0	+ 0	1
20	168,0	+ 0	1
24	141,7	+ 10,8	3

Therapeutische Werte

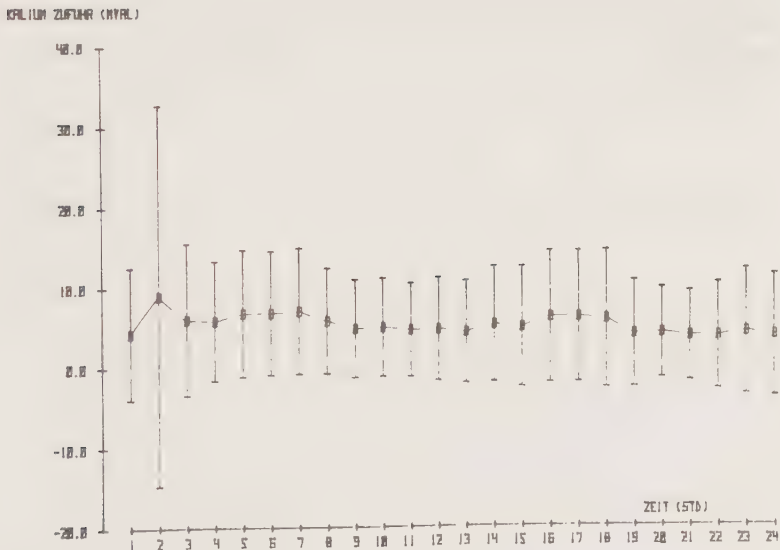
Abb. 4: Mittlere Insulinzufuhr über 24 Stunden
(mit Standardabweichung)

INSULIN ZUFUHR (I.E.).



Die Verordnung von Insulin ist in der 1. Stunde mit 12,7 I.E. ($\pm 23,9$ I.E.) am größten. Deutlich geringer ist die Zufuhr in der 2. Stunde mit 7,6 I.E. ($\pm 16,0$ I.E.). Von diesem Zeitpunkt an nimmt die Verabreichung von Insulin, von geringen Schwankungen zwischen der 10. und 17. Stunde abgesehen, angenähert exponentiell ab. Nach 24 Stunden beträgt die Zufuhr noch 2,3 I.E. ($\pm 4,3$ I.E.) stündlich.

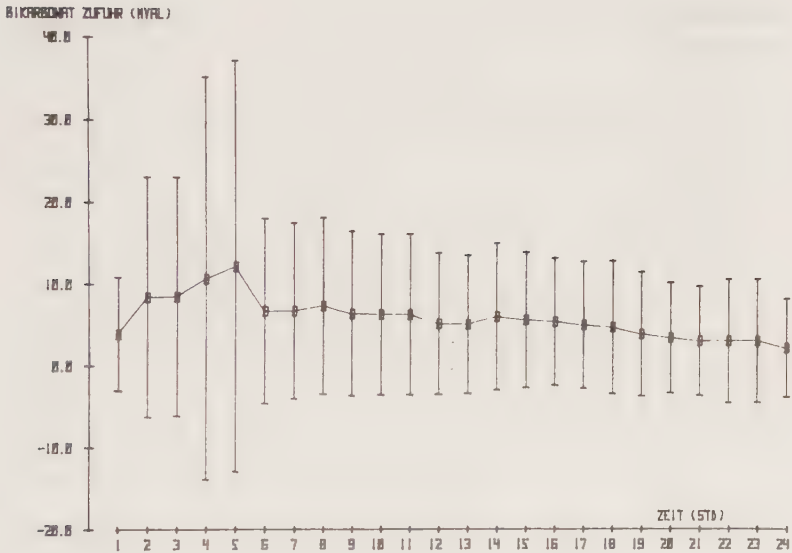
Abb. 5: Mittlere Kalium-Zufuhr über 24 Stunden
(mit Standardabweichung)



Die mittlere Kalium-Zufuhr zeigt einen drei-gipfligen Verlauf, dessen erstes und absolutes Maximum schon in der 2. Stunde mit $9,0 \text{ mval/h}$ ($\pm 23,8 \text{ mval/h}$) nach einem Ausgangswert von $4,3 \text{ mval/h}$ ($\pm 8,2 \text{ mval/h}$) in der 1. Stunde erreicht wird. Der zweite Verordnungsgipfel, zwischen der 5. und 7. Stunde gelegen, weist stündliche Zufuhrmengen zwischen $6,8 \text{ mval/h}$ ($\pm 7,9 \text{ mval/h}$) und $7,0 \text{ mval/h}$ ($\pm 7,9 \text{ mval/h}$) auf und liegt damit insgesamt etwas höher als der dritte Gipfel zwischen der 16. und 18. Stunde mit Werten von $5,9 \text{ mval/h}$ ($\pm 8,6 \text{ mval/h}$) bis $6,2 \text{ mval/h}$ ($\pm 8,2 \text{ mval/h}$).

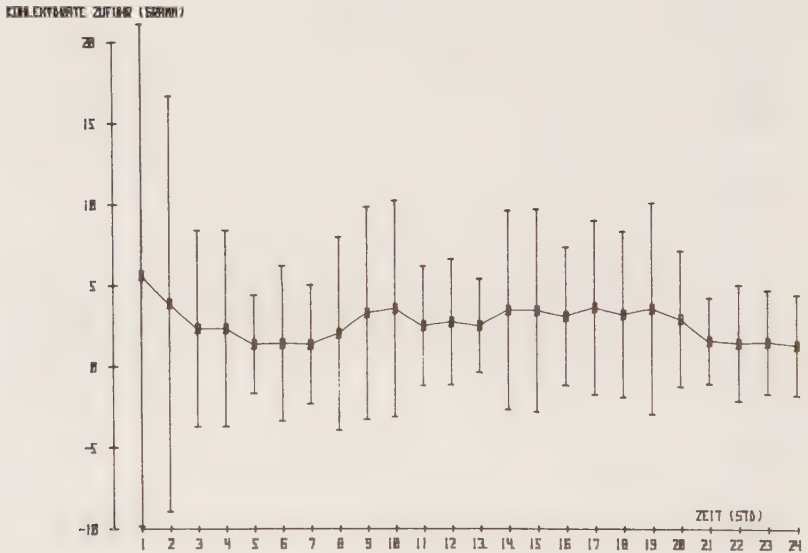
Ebenso wie die einzelnen Maxima in ihrer zeitlichen Folge läßt der Verlauf der Kalium-Zufuhr insgesamt abnehmende Tendenz erkennen. Nach 24 Stunden werden nur noch $3,8 \text{ mval/h}$ ($\pm 7,6 \text{ mval/h}$) Kalium stündlich infundiert.

Abb. 6: Mittlere Bicarbonat-Zufuhr über 24 Stunden
(mit Standardabweichung)



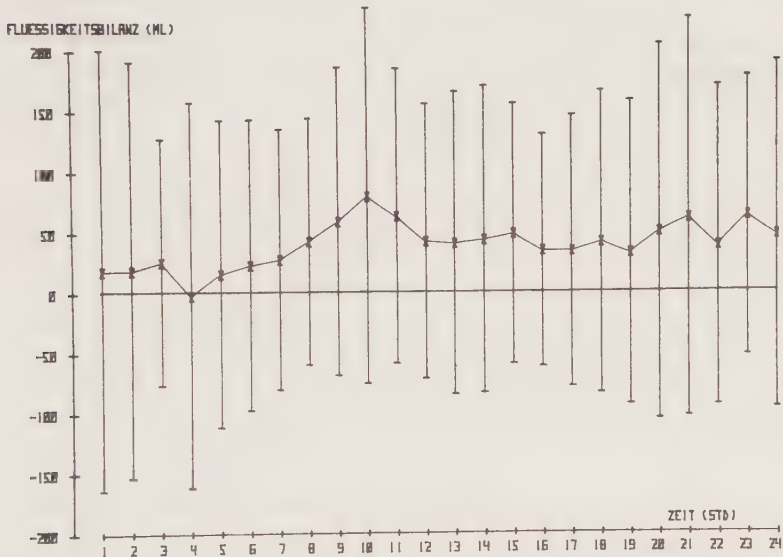
Es ergab sich ein rascher Anstieg der infundierten Menge Bicarbonats von 3,9 mval/h ($\pm 6,9$ mval/h) innerhalb von 5 Stunden auf 12,2 mval/h ($\pm 25,0$ mval/h). In der 6. Stunde sank die zugeführte Bicarbonatmenge auf 6,8 mval/h ($\pm 11,3$ mval/h). Von diesem Zeitpunkt an wurde stündlich immer etwas weniger verabreicht, sodaß sich ein flach abnehmender Kurvenverlauf ergab. In der 24. Stunde wurden nur noch 2,2 mval/h ($\pm 6,0$ mval/h) zugeführt.

Abb. 7: Mittlere Kohlehydrat-Zufuhr über 24 Stunden
(mit Standardabweichung)



Die Darstellung der Kohlehydrat-Zufuhr zeigt insgesamt einen wellenförmigen Verlauf. Man erkennt ein deutliches Absinken der stündlich zugeführten Menge von 5,6 g ($\pm 15,5$ g) auf 1,4 g ($\pm 3,7$ g) innerhalb der ersten 7 Stunden der Therapie. Von der 8. bis zur 20. Stunde schwanken die Werte zwischen 2,0 g und 3,6 g, um dann bis zur 24. Stunde einer Minimaldosis von 1,3 g ($\pm 3,0$ g) zuzustreben.

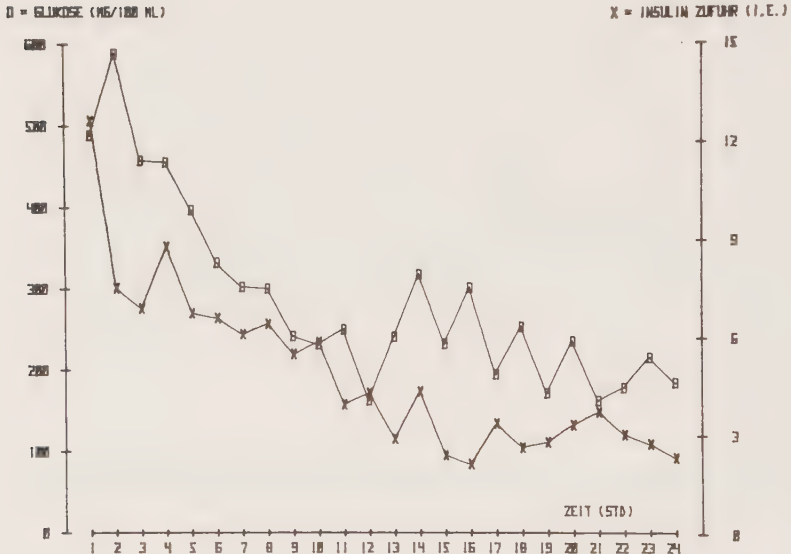
Abb. 8: Flüssigkeitsbilanz über 24 Stunden
(mit Standardabweichung)



Während der 24-stündigen Therapie überwiegt zu jeder Stunde die Flüssigkeitseinfuhr gegenüber der -ausfuhr, sodaß in diesem Zeitraum nur positive Bilanzwerte auftreten: In den ersten 3 Stunden werden jeweils ungefähr 20 ml Flüssigkeit zurückbehalten; in der 4. Stunde halten sich Zufuhr und Ausfuhr die Waage - die Bilanz ist ausgeglichen. Zur 10. Stunde hin steigt die Bilanzkurve auf ihren Maximalwert von 80,8 ml ($\pm 155,6$ ml) an und fällt danach auf Durchschnittswerte zwischen 35 ml und 50 ml ab. In der 21. und 23. Stunde liegt der Zufuhrüberschuß nochmals über 60 ml und nimmt in der 24. Stunde einen Wert von 48,0 ml ($\pm 143,6$ ml) ein.

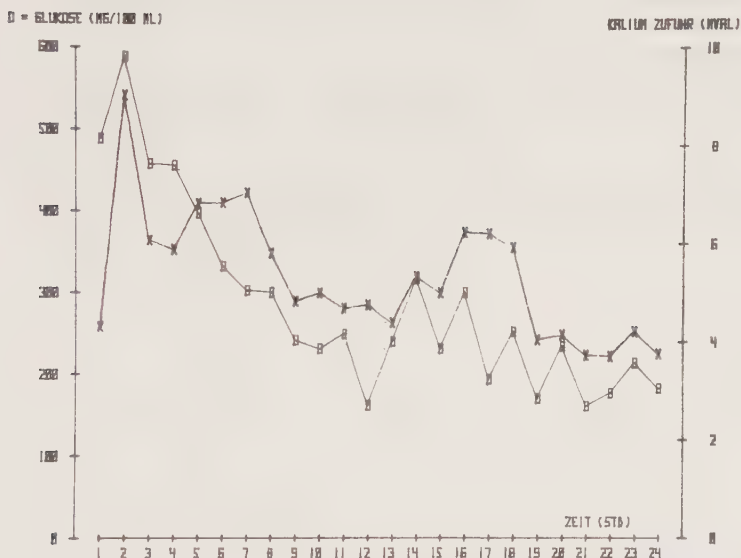
Vergleichende Verlaufsbeobachtungen diagnostischer
und therapeutischer Daten

Abb. 9: Vergleichende Darstellung des mittleren Blut=
zuckerspiegels und der mittleren Insulin-Zufuhr



Stellt man dem BZ-Verlauf die Insulintherapie innerhalb von 24 Stunden gegenüber, so erkennt man ein simultanes Abnehmen der stündlich zugeführten Insulindosen in Zusammenhang mit dem gemessenen BZ-Spiegel. Die zwischen der 10. und 17. Stunde auftretenden minimalen Schwankungen der Insulinzufuhr werden mit einer Zeitverzögerung von ungefähr 1 bis 2 Stunden mit reaktiven, wellenförmigen Fluktuationen des BZ-Spiegels beantwortet, die noch 4 Stunden in den bereits wieder eingepegelten Bereich der Insulintherapie hineinreichen. Die ab der 13. Stunde festzustellenden, signifikant erhöhten BZ-Werte können zu der parallellaufenden Therapie nicht in Beziehung gesetzt werden.

Abb. 10: Vergleichende Darstellung des mittleren Blutzuckerspiegels und der mittleren Kalium-Zufuhr



Beim direkten Vergleich von BZ-Spiegel und Kalium-Zufuhr ergibt sich über weite Kurvenabschnitte ein gleichförmiger Verlauf: Auffallend ist der Verordnungsgipfel von Kalium in der 2. Stunde, zur Zeit des höchsten Blutzuckerspiegels. Auf die um die 12. Stunde steigenden BZ-Werte reagiert die Kaliumtherapie mit einer um 1 Stunde verschobenen Dosissteigerung, die ungefähr so lange anhält, bis der BZ-Spiegel wieder - in Bezug auf einen durchgehenden Kurvenverlauf - zeitgemäße Werte erreicht hat.

Angaben über den Gesamtverbrauch an Pharmaca

Durch Integrieren der Verlaufskurven der jeweils zugeführten Stoffe, oder einfacher durch Addieren der stündlichen Mittelwerte erhält man für jedes einzelne Pharmacon die innerhalb von 3 bzw. 24 Stunden verordnete Menge dieses Stoffes.

Tab. 6: Gesamtmenge der während der ersten 3 und 24 Stunden der Therapie infundierten Pharmaca

Zugeführter Stoff (mit Benennung)	Menge des zugeführten Stoffes innerhalb von	
	3 Stunden	24 Stunden
Insulin (I.E.)	27,25	117,99
Bicarbonat (mval)	20,83	140,31
Kalium (mval)	19,39	127,72
Kohlehydrate (g)	11,90	64,04

Entsprechend erhält man die für diesen Zeitabschnitt zurückbehaltene Flüssigkeitsmenge. Für 3 Stunden gilt ein Wert von 64,22 ml, für 24 Stunden ergeben sich 972,28 ml.

Darstellung der Ergebnisse durch mathematische Beziehungen und geschlossene Funktionen

Im Hinblick auf die Verwendbarkeit der gemachten Aussagen wurde nun durch ein statistisches Verfahren, die "Methode der kleinsten Fehlerquadrate", versucht, durch die Vielzahl der Meßwerte eine geschlossene Kurve zu legen, die dem tatsächlichen Verlauf der diagnostischen und therapeutischen Parameter am nächsten kommt.

Dieser Kurvenverlauf läßt sich in jedem einzelnen Fall durch die mathematische Beziehung einer erweiterten e-Funktion wiedergeben.

Die allgemein gültige Formel lautet:

$$y = a \cdot e^{b \cdot t}$$

Nur für die Flüssigkeitsbilanz gilt der einfachere, lineare Zusammenhang:

$$y = a + b \cdot t$$

In beiden Fällen bedeutet y die zur Zeit t gegebene Meßgröße oder Zufuhrmenge. Die Konstanten a und b sind für die einzelnen Funktionen verschieden und in Tabelle 7 wiedergegeben.

a hat dabei die Einheit der entsprechenden Verlaufsgröße, b hat die Einheit l/h.

Tab. 7: Zusammenstellung der Funktionskonstanten a, b und des Korrelationskoeffizienten R für alle erfaßten Daten

Verlauf von	Konstante a	Konstante b	Korrelations- koeffizient R
Blutzucker	429,358	-0,0449	-0,576
Serum-Kalium	3,907	0,0091	0,215
Serum-Natrium	138,693	0,0026	0,211
Insulin-Zufuhr	4,123	-0,0355	-0,228
Bicarbonat- Zufuhr	3,352	-0,0245	-0,132
Kalium-Zufuhr	3,635	-0,0187	-0,113
Kohlehydrate- Zufuhr	1,679	0,0056	0,041
Flüssigkeits- bilanz	22,163	1,4891	0,075

Die Darstellung der Funktionsgleichungen im Diagramm war aufgrund der kleinen Korrelationskoeffizienten, d.h. der großen Streubreiten, nur im Falle des Blutzuckerspiegels und der Insulin-Zufuhr sinnvoll. Bei der Wiedergabe des BZ-Verlaufs wurden alle Meßwerte bis 800 mg/100 ml mit aufgezeichnet, um deren Verteilung zu demonstrieren, bei der Insulin-Zufuhr wurde zugunsten einer gestreckteren Abbildung darauf verzichtet.

Abb. 11: Darstellung des Blutzuckerspiegels innerhalb
der ersten 24 Therapiestunden durch die
Funktionsgleichung $BZ = 429,358 \cdot e^{-0,0449 \cdot t}$

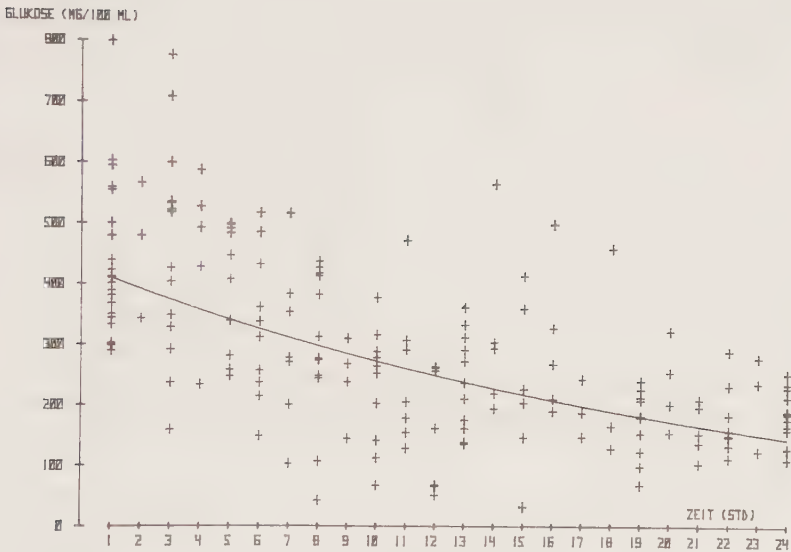
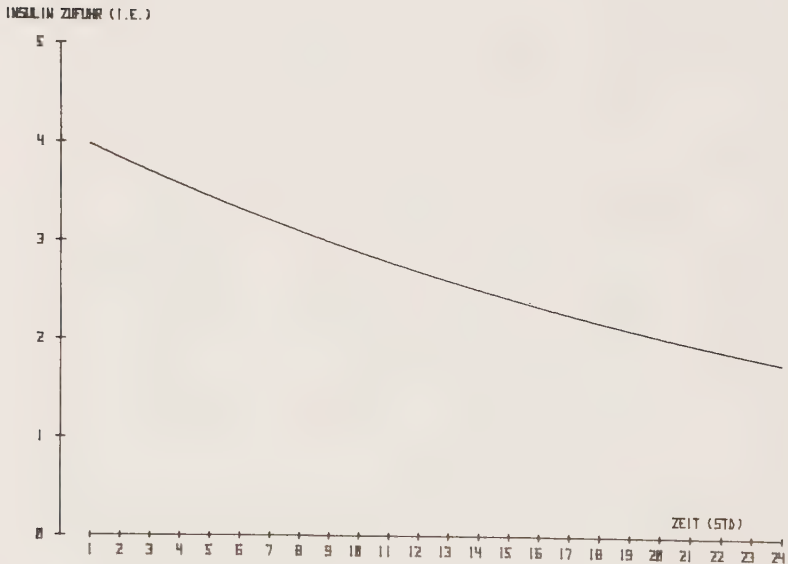


Abb. 12: Darstellung der Insulin-Zufuhr innerhalb
der ersten 24 Therapiestunden durch die
Funktionsgleichung $\text{Ins.} = 4,123 \cdot e^{-0,0355 \cdot t}$



Ausschlaggebend für die Therapie im Einzelfall ist der mathematische Zusammenhang zwischen gemessenem Blutzuckerspiegel und dem Insulinbedarf. Dieser ist durch die gegebenen Korrelationskoeffizienten gerechtfertigt (siehe Tab.7) und ergibt sich aus den Einzelgleichungen für den zeitlichen BZ- und Insulinzufuhr-Verlauf.

Für die ersten 24 Stunden der Therapie gilt folgende Potenzformel:

$$\text{Insulinbedarf} = a_1 \left(\frac{\text{BZ}}{a_2} \right)^{b_1/b_2}$$

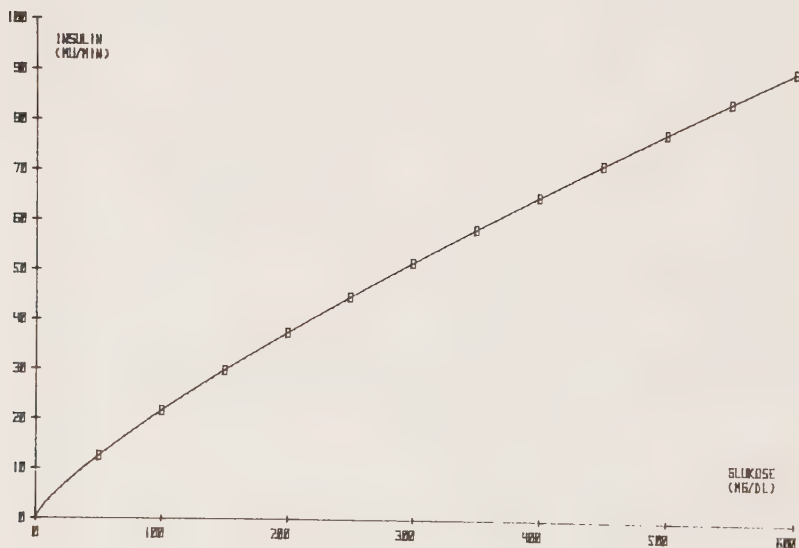
mit	$a_1 = 4,123$	$b_1 = -0,0355$
	$a_2 = 429,358$	$b_2 = -0,0449$

Ihr Verlauf ist annähernd linear.

Die graphische Darstellung dieser Funktionsgleichung erleichtert die Zuordnung der Insulindosierung zum entsprechenden Blutzuckerwert.

Abb. 13: Darstellung der Insulin-Zufuhr in Abhängigkeit vom gemessenen BZ-Spiegel für nicht-azidotische Stoffwechsellaage

(Beachte: Die Einheit der Insulin-Zufuhr ist hier in mU/min angegeben)



Diskussion

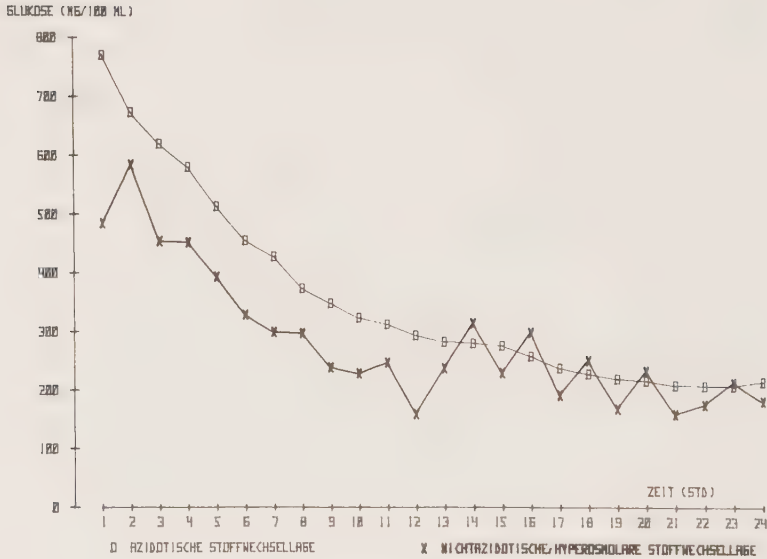
Zunächst sollen die eben beschriebenen Beobachtungen bei hyperosmolarer, nicht-azidotischer Stoffwechsellage, welche Diagnose und Therapie in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme in die Klinik betreffen, den vergleichbaren Beobachtungen bei azidotischer Entgleisung aus einer früheren Arbeit der Stoffwechselabteilung der Universität (21) gegenübergestellt werden.

Diagnostische Daten:

Der Blutzuckerspiegel, bei Aufnahme knapp 300 mg-% unter den Durchschnittswerten bei azidotischem "Koma" gelegen, läuft innerhalb der ersten 12 Stunden mit einem mittleren Abstand von 100 mg-% parallel zur durchwegs kontinuierlich abfallenden Kurve bei azidotischer Entgleisung. Interpoliert man die im nächsten Abschnitt auftretenden Schwankungen des BZ-Spiegels bei den hyperosmolaren Diabetesfällen, so wird um die 13. Stunde eine gewisse Anpassung an die höher liegenden BZ-Werte der azidotischen Fälle deutlich.

Nach 24-stündiger Therapie beträgt die Differenz nur noch 30 mg-%.

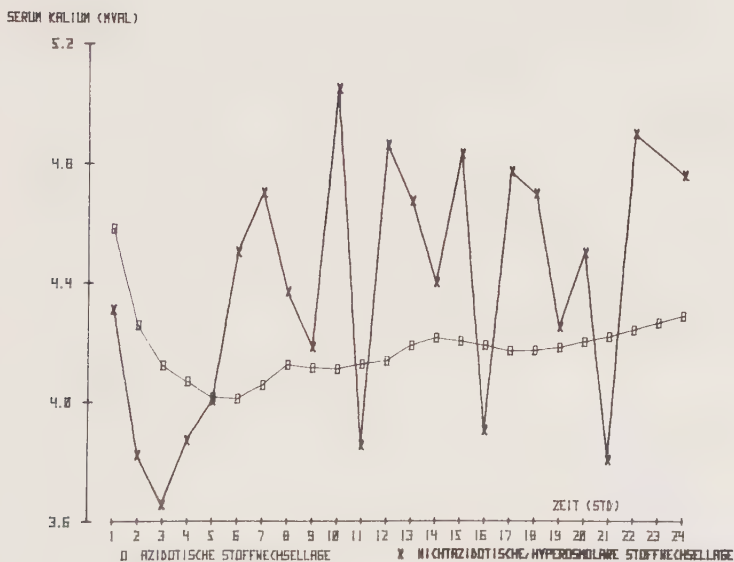
Abb. 14: Vergleichende Darstellung des mittleren
BZ-Spiegels bei nicht-azidotischer und
azidotischer Stoffwechsellaage



Im Gegensatz zu dem ausgeglichenen Bild, welches der Serum-Kalium-Spiegel bei azidotischer Stoffwechsellaage bietet - hier fallen die Serumwerte von 4,6 mval/l innerhalb von 6 Stunden auf 4,0 mval/l ab und steigen dann bis zur 24. Stunde langsam und unablässig bis auf 4,3 mval/l an - erkennt man bei nicht-azidotischer, hyperosmolarer Stoffwechsellaage die Schwierigkeit, den Serum-Kalium-Spiegel auf einen festgelegten Wert einzustellen.

Obwohl auch hier alle Werte noch im Normbereich liegen, stellt das ständige Auf und Ab im Kurvenverlauf die potentielle Gefahr des Abtreibens ins Pathologische dar. Bis zur 5. Stunde liegen die einzelnen Meßpunkte unterhalb, ab der 5. Stunde liegen die interpolierten Werte oberhalb der Verlaufskurve bei Azidose.

Abb. 15: Vergleichende Darstellung des mittleren Serum-Kalium-Spiegels bei nicht-azidotischer und azidotischer Stoffwechsellaage



Therapeutische Daten:

Obwohl bei beiden Entgleisungsformen zum Teil recht unterschiedlich behandelt wurde, war der Erfolg der 24-stündigen Therapie identisch. Sowohl bei hyperosmolarer als auch bei azidotischer Stoffwechsellage konnten in diesem Zeitraum 21 % der Patienten zufriedenstellend eingestellt werden.

Augenfällig ist der geringere Insulinverbrauch über 3 und 24 Stunden, sowie der niedriger liegende Bedarf an Kalium und Kohlehydraten bei der nicht-azidotischen Form der Dekompensation. Die Zufuhr an Bicarbonat ist hier jedoch nicht signifikant erniedrigt. Das Flüssigkeitsdefizit ist unter Berücksichtigung gleicher Voraussetzungen bei der azidotischen Form sogar größer als bei der hyperosmolaren Form. Genaue Zahlen sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tab. 8 : Gesamtmenge der bei nicht-azidotischer und azidotischer Stoffwechsellage innerhalb von 3 bzw. 24 Stunden infundierten Pharmaca

Zugeführte Stoffmenge innerh.v. 24 Stunden (mit Benennung)	bei nicht-azidot. Stoffwechsellage	bei azidotischer Stoffwechsellage
Insulin (I.E.)	117,99	200,80
Bicarbonat (mval)	140,31	168,00
Kalium (mval)	127,72	226,02
Kohlehydrate (g)	64,04	162,00
Zurückbehaltene Flüssigkeitsmenge (ml)	972,28	2.285,46
Zugeführte Stoffmenge innerh.v. 3 Stunden		
Insulin (I.E.)	27,25	34,12

Unerwartet waren die Ergebnisse vor allem in Bezug auf den Bicarbonatverbrauch und das Flüssigkeitsdefizit.

Unter Fehlen einer Azidose, unterstrichen durch normale Serum-Bicarbonatwerte, wurde fast ebenso viel Puffersubstanz gegeben wie bei Vorhandensein einer Azidose mit z.T. stark erniedrigtem Basenüberschuß. Der für eine ursächliche Dehydratation bei nicht-azidotischer Entgleisung kennzeichnende Volumenmangel und Bedarf an Wiederauffüllung während der Behandlung trat nicht zutage. Mit knapp 1 Liter Flüssigkeitsaufnahme während 24 Stunden lag dieser Wert unter demjenigen für die Exsikkose bei gleichzeitiger Azidose. Auf diese Widersprüche soll im folgenden noch näher eingegangen werden.

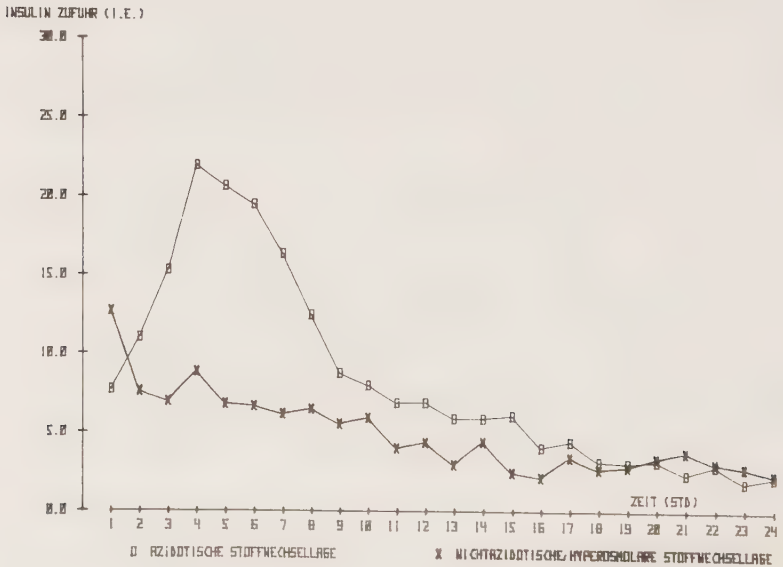
Zunächst wird die Therapie beider Formen diabetischer Entgleisung in ihrem zeitlichen Ablauf anhand von Vergleichskurven zueinander in Beziehung gebracht:

Einen grundlegend verschiedenen Verlauf nimmt die Zufuhr an Insulin in den ersten 4 Stunden nach Therapiebeginn: Während der Bedarf bei azidotischer Stoffwechsellage von 7,5 I.E. auf 22 I.E. stündlich zunimmt, fällt er bei nicht-azidotischer Stoffwechsellage von 13 I.E. auf 9 I.E. stündlich ab.

Ab der 4. bis zur 9. Stunde nimmt dann auch unter azidotischen Verhältnissen die Infusionsrate pro Stunde ab, die einzelnen Dosen liegen jedoch noch beträchtlich höher als bei nicht-azidotischer Dekompensation. Zwischen der 9. und 16. Stunde verlaufen die Verordnungskurven parallel zueinander. Im Durchschnitt wird in diesem Zeitraum bei hyperosmolarer Stoffwechsellage 2,5 I.E. Insulin stündlich mehr infundiert als bei azidotischer Stoffwechsellage.

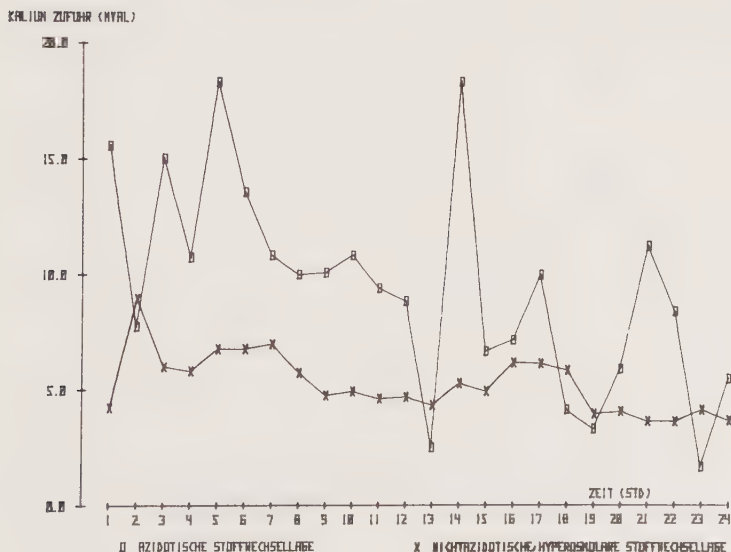
Von der 16. Stunde an wird bei beiden Formen diabetischer Entgleisung mit annähernd der gleichen Insulindosis therapiert.

Abb. 16: Vergleichende Darstellung der mittleren Insulin-Zufuhr bei nicht-azidotischer und azidotischer Stoffwechsellaage



Von einzelnen Ausnahmen abgesehen - in der 2., 13., 18., 19. und 23. Stunde lag der Kaliumverbrauch bei azidotischer Stoffwechsellaage geringfügig niedriger - war über den ganzen Zeitbereich von 24 Stunden die Zufuhr von Kalium bei hyperosmolarer Entgleisung signifikant geringer. In diesen Fällen war der zeitliche Verlauf auch weitaus ausgeglichener, extreme Schwankungen wie bei Azidose traten nicht auf. Sonstige Beziehungen zwischen Hyperosmolarität und Ketoazidose waren bezüglich des Kaliumbedarfs nicht festzustellen.

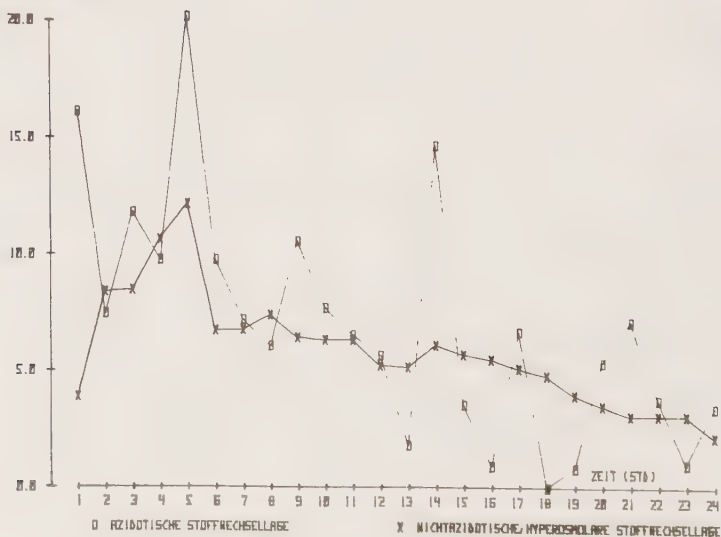
Abb. 17: Vergleichende Darstellung der mittleren Kalium-Zufuhr bei nicht-azidotischer und azidotischer Stoffwechsellaage



Ebenso wie beim Kaliumverbrauch zeigte auch die Bicarbonat-Zufuhr im zeitlichen Verlauf mehr Stabilität bei nicht-azidotischer Entgleisung. Die stündlichen Verordnungswerte lagen dabei abgesehen von der 1. Stunde bei beiden Dekompensationsformen im gleichen Größenbereich. Während der ersten 12 Stunden ist jedoch ein leichtes Überwiegen des Bedarfs bei azidotischer, während der zweiten Hälfte des Beobachtungsintervalls ein vermehrter Bedarf bei nicht-azidotischer Stoffwechsellage bemerkbar.

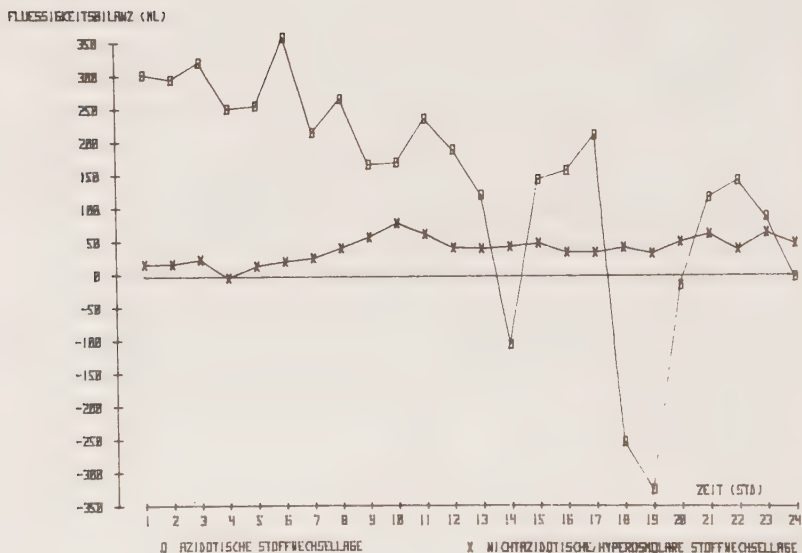
Abb. 18: Vergleichende Darstellung der mittleren Bicarbonat-Zufuhr bei nicht-azidotischer und azidotischer Stoffwechsellage

BICARBONAT ZUFUHR (mVAL)



Ein objektiver Vergleich der Flüssigkeitsbilanz im Detail ist aufgrund von verfahrenstechnischen Unterschieden nicht möglich: Bei hyperosmolarer Stoffwechsellage wurden 800 ml Transpirat innerhalb von 24 Stunden mit einbezogen. Für die azidotische Stoffwechsellaage liegen dagegen keine Angaben vor. Die hierbei ab der 13. Stunde auftretenden Schwankungen wurden auf das meßtechnische Problem des Sammelurins über mehrere Stunden hinweg zurückgeführt. Unter nicht-azidotischen Bedingungen traten diese Schwierigkeiten nicht auf, da sowohl Einfuhr als auch Ausfuhr von Flüssigkeit jeweils auf 1 Stunde bezogen wurden. Dadurch erscheint die Bilanz weitaus ausgeglichener. Trotz dieser Differenzen zeigt ein grober Vergleich beider Kurven innerhalb der ersten 13 Therapiestunden einen deutlich geringeren Volumemangel bei hyperosmolarer Entgleisung, der sich zur 14. Stunde hin den azidotischen Werten anpaßt. Von diesem Zeitpunkt an erscheinen vergleichende Angaben nicht mehr sinnvoll.

Abb. 19: Vergleichende Darstellung der Flüssigkeitsbilanz bei nicht-azidotischer und azidotischer Stoffwechsellaage

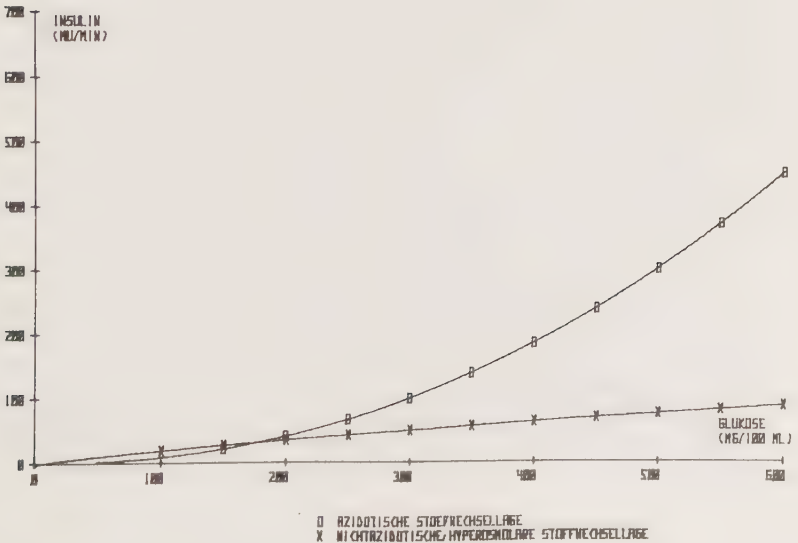


Der Zusammenhang zwischen Blutzuckerspiegel und zugeführtem Insulin wird bei beiden Entgleisungsformen durch eine erweiterte e-Funktion wiedergegeben. Diese hat bei hyperosmolarer Stoffwechsellaage einen weniger steilen und gestreckteren Verlauf als bei azidotischer Stoffwechsellaage. Beide Kurven schneiden sich bei einem Blutzuckerwert von 176 mg/100 ml. Hier ist die Insulinabgabe beider Formen identisch und beträgt 32 mU/min.

Bei niedrigeren Blutzuckerwerten sind bei nicht-azidotischer Entgleisung geringfügig höhere Insulindosen erforderlich. Bei höheren Blutzuckerwerten divergieren die beiden Kurven, sodaß sich in zeitlicher Folge zunehmend größere Insulindosen bei azidotischer Entgleisung ergeben. Liegt der Blutzuckerspiegel beispielsweise bei 400 mg/100 ml, so ist die erforderliche Insulin-Dosis fast 3 mal so groß, liegt der Blutzuckerspiegel bei 600 mg/100 ml, so ist die zuzuführende Menge Insulin 5 mal so groß wie bei nicht-azidotischer Entgleisung.

Abb. 20: Vergleichende Darstellung der Insulin-Zufuhr in Abhängigkeit vom gemessenen BZ-Spiegel bei nicht-azidotischer und azidotischer Stoffwechsellage

(Beachte: Die Einheit der Insulin-Zufuhr ist hier in mU/min angegeben)



Gegenüberstellung der Ergebnisse mit der Literatur

Die Übergänge zwischen hyperosmolarem und azidotischem "Coma diabeticum" sind hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Ursache ebenso fließend wie bezüglich des Krankheitsbildes. Deshalb sind auch die Prinzipien ihrer Behandlung die gleichen, wenngleich auch punktuelle Schwerpunkte bei der einen oder anderen Form verschieden angesetzt werden sollten. Trotz dieser Gemeinsamkeiten in Ursache und Therapie ergaben Untersuchungen von U. Keller et al., daß die Früh-Sterblichkeitsrate im nicht-ketoazidotischen Koma mit 29 % doppelt so hoch liegt wie im ketoazidotischen Koma mit 14 % (18).

Bezüglich der Therapie bei hyperglykämischer Entgleisung des Kohlehydratstoffwechsels wird seit Beginn dieses Jahrzehnts an neuen Applikationsformen und Dosen insbesondere für das Insulin gearbeitet. Einig ist man sich im allgemeinen über die grundsätzliche Methode, das Coma diabeticum mit Insulin, Flüssigkeits- und Kaliumsubstitution zu behandeln. Bei der Verordnung von Insulin haben englische Wissenschaftler 1973 zum ersten Mal das bis dahin verbindliche Therapieschema hoher intravenöser Start- und Folgeinjektionen von 100 I.E. Insulin und mehr (12) (13) (27) (31) (32) verlassen und mit der alleinigen intramuskulären Injektion von 5 - 10 I.E. stündlich neue Wege beschritten (1). Dadurch konnte die Insulinmenge,

die innerhalb von 24 Stunden verordnet werden mußte, von bislang mehreren hundert, ja sogar bis zu tausend Insulin-Einheiten (32), auf 98 I.E. gesenkt werden. Mit einem stündlichen BZ-Abfall von 92 mg-%/h, bezogen auf die ersten 4 Stunden, war das Ergebnis überdurchschnittlich gut (1). Die dabei auftretenden Schwierigkeiten einer unvollkommenen Resorption des Insulins von der Injektionsstelle durch die gestörte Gewebedurchblutung infolge Dehydratation und damit verbundener intramuskulärer Pool-Bildung und Hypoglykämiegefahr konnten ein Jahr später von Semple (42), Kidson (24) und Page (28) mit ihren Mitarbeitern umgangen werden. Sie propagieren die intravenöse Dauerinfusion geringer Mengen von Insulin und erreichen mit stündlichen Dosen von 2,4 I.E. bis 7,2 I.E. gerade noch die für die BZ-Senkung erforderlichen Serum-Insulin-Spiegel. Trotz dieser minimalen Verordnung von nur 58 I.E. in 24 Stunden (24) war der stündliche BZ-Abfall - wiederum auf die ersten 4 Stunden bezogen - mit 75 mg-%/h (24) bzw. 101 mg-%/h (42) beachtlich. In einer vergleichenden Untersuchung aller drei Applikationsarten mußte man schließlich erkennen, daß der BZ-Spiegel mit der low-dose-Therapie zwar schneller (5 - 6 Stunden) als bislang (9 Stunden) unter Kontrolle zu bringen, die Bekämpfung der Azidose jedoch in diesem Zeitraum nicht sinnvoll war und höherer Dosen bedarf (44).

Die 28 Patienten mit hyperosmolarer Stoffwechselentgleisung, deren Krankheitsverlauf in dieser Arbeit näher vorgestellt wurde, sind mit einer Mischform aus konservativer und low-dose-Therapie behandelt worden: Zu Beginn standen in der Regel 10 - 60 I.E. Alt-Insulin, intravenös gespritzt, gefolgt von intramuskulärer, subcutaner oder Dauerinfusions-Behandlung. Dafür spricht auch die verhältnismäßig geringe Insulinmenge von 118 I.E. während der 24-stündigen Therapie.

Der stündliche Abfall des BZ-Spiegels wurde nicht auf die ersten 4, sondern auf die 2. bis 6. Stunde bezogen, um somit den Knick im BZ-Verlauf bei der 2. Stunde zu umgehen. Er liegt mit $64 \text{ mg-}\%/\text{h}$ zwar etwas niedriger als er bei interpolierter Verlaufskurve für den Bereich der ersten 4 Stunden nach Therapiebeginn zu erwarten wäre, doch kann er sich durchaus mit den Ergebnissen einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1976 messen, bei der mit einer low-dose-Therapie von 6 I.E./h verfahren wurde und ebenfalls ein Abfall von $64 \text{ mg-}\%/\text{h}$ für die ersten 4 Stunden der Insulinbehandlung zu verzeichnen war (25).

Ein Vergleich der Insulin-Zufuhr mit dem darauf ansprechenden Blutzuckerspiegel - wie es in Diagramm 9 graphisch dargestellt wurde - zeigt das simultane, exponentielle Abnehmen beider Größen bis zur 10. Stunde. Für die 9. Stunde liegt jedoch bei nur 4 Patienten ein gemessener BZ-Wert vor,

d.h. bei 24 weiteren Patienten bestand zu diesem Zeitpunkt Ungewißheit über den aktuellen BZ-Stand, was sich in der unsicheren Verordnung von Insulin zwischen der 10. und 17. Stunde äußerte. Der BZ-Spiegel begann wahrscheinlich aufgrund des schwankenden Serum-Insulin-Spiegels mit einer zeitlichen Verzögerung von 1 bis 2 Stunden - der ungefähren Halbwertszeit von gemischt subcutanem, intramuskulärem und infundiertem Insulin entsprechend - ab der 12. Stunde wieder zu steigen und fand erst im Verlauf von weiteren 9 Stunden zu seinem ausgeglichenen Verlauf zurück.

Dieses Beispiel veranschaulicht, wie sehr der behandelnde Arzt beim diabetischen Koma auf eine genaue, zumindest in stündlichen Abschnitten erfolgende biochemische Blutanalyse angewiesen ist. Besser noch wäre die kontinuierliche Messung des Blutzucker-, K^+ -, Na^+ - und Bicarbonat-Spiegels sowie des pCO_2 und pH mit einem Autoanalyzer, um auf die geringsten Schwankungen sofort reagieren zu können. Darauf soll im weiteren noch näher eingegangen werden.

Der gestörte Zellstoffwechsel macht sich aber nicht nur im Kohlehydrathaushalt bemerkbar, auch das intra- und extrazelluläre Gleichgewicht der Elektrolyte ist extrem gestört: Kalium diffundiert in erhöhtem Maße aus der Zelle, wird über die Niere vermehrt ausgeschieden und geht dem

Körper endgültig verloren. Seine Wirksamkeit insbesondere für die Funktion der Herzmuskelzelle ist unumstritten; es muß daher voll und ganz ersetzt werden. Damit sollte jedoch erst nach Einsetzen der Insulin- und Flüssigkeitstherapie begonnen werden, da zuvor, maskiert durch den Volumenmangel, normale Serumspiegel vorliegen können und somit die Gefahr einer Hyperkaliämie gegeben ist. Sobald der Blutzucker zu sinken beginnt, sollte jedoch auch bei normalem Serum-Kalium-Spiegel mit der Infusion begonnen werden, da durch die sich anbahnende Erholung des Zellstoffwechsels Kalium in die Zelle zurückströmt und ohne Therapie Hypokaliämien zu erwarten sind.(31). Froesch et al. empfehlen eine 4 bis 6-stündige Wartezeit, mindestens jedoch eine Zeitspanne von 2 Stunden zwischen Therapiebeginn und Kalium-Zufuhr (12).

Wie aus Diagramm 10 ersichtlich ist, wurde an der Erlanger Klinik nach diesen Empfehlungen verfahren: Die maximale Verordnung lag in der 2. Stunde mit 9,0 mval, nachdem die geringe Zufuhrmenge von 4,3 mval in der 1. Stunde auch auf die Fälle zurückzuführen sein kann, bei denen ein erniedrigter Serum-Kalium-Spiegel schon zuvor bestand. Allerdings war der BZ-Spiegel zu diesem Zeitpunkt mit knapp 600 mg-% noch nicht im Sinken begriffen; das gleichzeitige Auftreten beider Maxima muß demzufolge eher als zufälliges Ereignis gedeutet werden.

Die ab der 12. Stunde steigenden BZ-Werte wurden mit einer zeitlichen Verschiebung von 1 Stunde mit einer erhöhten Kalium-Zufuhr beantwortet. Medizinisch ist dieses Vorgehen nicht zu erklären. Zwischen dem Serum-Kalium-Spiegel und der Kalium-Zufuhr war kein mathematischer Zusammenhang erkennbar.

Noch vor einigen Jahren neigte man dazu, das Limit für die stündliche Kalium-Infusion bei 20 bzw. 25 mval anzusetzen (47) (31). Heute ist man etwas großzügiger und verordnet in einigen Fällen bis zu 40 mval, bei extrem niedrigen Serumspiegeln sogar bis zu 60 mval pro Stunde (5) (18) (22). Bei azidotischer Stoffwechsellaage liegen die Dosen noch etwas höher.

Bei den an unserer Klinik behandelten Patienten lagen sowohl der maximale Durchschnittswert mit 9,0 mval als auch der maximale Einzelwert mit 45 mval unter den vorgeschlagenen Höchstmengen.

Ein Vergleich der 28 hyperosmolaren mit den 24 azidotischen Diabetespatienten an unserer Klinik ergab auf der einen Seite einen mit 128 mval bedeutend niedriger liegenden Kaliumverbrauch über 24 Stunden als mit 226 mval auf der anderen Seite. Keller et al. fanden jedoch einen ähnlichen Bedarf beider Dekompensationsformen, 193 mval bei der nicht-azidotischen Patientengruppe, 216 mval bei der azidotischen (18). Im allgemeinen wurden zwischen

150 mval und 300 mval Kalium innerhalb von 24 Stunden verordnet (1) (25) (27) (31) (44).

Die aus diesem Rahmen fallende niedrige Dosierung unserer Patienten wurde nur noch von den Vertretern der low-dose-Therapie erreicht: Semple et al. kamen mit 122 mval in 24 Stunden aus, Page et al. benötigten 89 mval in 12 Stunden (42) (28). Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen also die Meinung dieser Teams, daß durch die sparsame Zufuhr von Insulin der Kaliumbedarf gesenkt werden kann (1) (28).

Das als Puffer dienende Bicarbonat wird bei azidotischer Stoffwechselentgleisung durch die Neutralisationsreaktion mit der Säure verbraucht. Der Serum-Bicarbonat-Spiegel kann selbst bei kompensierter Stoffwechsellage mit normalem pH-Wert erniedrigt sein. In diesen Fällen ist die Gabe von Bicarbonat unerlässlich. Liegt jedoch keine Azidose vor, so erübrigt sich nach Meinung vieler Autoren die Zufuhr von Bicarbonat, ja sie erscheint durch die zusätzliche Belastung in Hinblick auf die hyperosmolaren Stoffwechselbedingungen, den gesteigerten Kaliumbedarf und die verschlechterten Kreislaufbedingungen infolge Abnahme des Venentonus sogar als potentiell gefährlich (18) (36). Deshalb besteht die allgemeine Auffassung, Bicarbonat nur dann zu verordnen, wenn der Blut-pH unter einen bestimmten Wert abgesunken ist. Dieser Grenz-pH-Wert liegt

zwischen 7,2 und 7,0 (1) (18) (22) (25) (42).

Die von diesem Standpunkt ungerechtfertigt hoch erscheinende Dosierung von 140 mval innerhalb von 24 Stunden bei unseren Patienten wird jedoch durch eine bei einigen dieser Patienten möglicherweise bestehende Lactat-Azidämie erklärbar, die aufgrund eines nur geringfügig erniedrigten pH-Wertes in unsere Aufstellung nicht-azidotischer Fälle mit einbezogen wurden. Ebenso können einige echte ketoazidotische Fälle als solche verkannt und bei unserer Berechnung berücksichtigt worden sein, wenn pH oder Serum-Bicarbonat-Werte fehlten oder erst zu einem späteren Zeitpunkt sanken.

Unser interner Vergleich ergab nur geringfügige Unterschiede zwischen der Zufuhrmenge von 140 mval/24 h bei nicht-ketoazidotischem und 168 mval/24 h bei azidotischem Koma. Im Gegensatz dazu war die Differenz bei Keller et al. beträchtlich: 345 mval Bicarbonat bei ketoazidotischem Koma stehen 157 mval bei nicht-ketoazidotischem Koma während der 24-stündigen Therapie gegenüber (18). Bei nicht-azidotischer, hyperosmolarer Entgleisung decken sich die Zufuhrmengen unserer Untersuchung mit derjenigen Kellers nahezu.

Durch die intensive osmotische Diurese gehen dem Körper im diabetischen Koma etwa 6 bis 8 l Flüssigkeit verloren, die ersetzt werden müssen. Deshalb werden in der Regel

in den ersten 24 Stunden der Therapie 10 % des Körpergewichts respektive der oben genannten Flüssigkeitsmenge in Form einer hypotonen Lösung infundiert (1) (18) (25) (27) (42) (44). Die positive Bilanz liegt dann normalerweise zwischen 3,4 und 6,8 Litern (1) (18) (42), wobei beim hyperosmolaren Koma aufgrund der stärker ausgeprägten Exsikkose das Flüssigkeitsdefizit größer ist, wie ein direkter Vergleich ketoazidotischer mit nicht-ketotischer Komaform zeigt (18).

Demgegenüber stehen unsere empirisch gewonnenen, weitaus niedriger liegenden Ergebnisse von knapp 1 Liter positiver Bilanz. Zu erklären wäre diese Diskrepanz eventuell durch die Auswahl des Patientenguts. Während in der oben angeführten Literatur hauptsächlich schwere Formen diabetischen Komas abgehandelt wurden, handelte es sich bei unseren Patienten kaum um echte Komafälle im Sinne der Definition und wenn, dann nur um mildere Verlaufsformen, wie der Anfangs-Blutzuckerspiegel von knapp 600 mg-% zeigt. Der geringe Flüssigkeitsbedarf mag daher auf die minimale Ausprägung hyperosmolarer Verhältnisse zurückzuführen sein.

Da sich in dem von uns beobachteten Zeitraum von 1972 - 76 das Therapieschema in den wesentlichen Punkten nicht geändert hat, war auch keine signifikante Verbesserung im Therapieerfolg zu erwarten: Patienten, die in den Jahren 1972/73 wegen diabetischer Entgleisung stationär aufge-

nommen wurden, konnten zu 19,8 % innerhalb von 24 Stunden gut eingestellt - Patienten, die in den Jahren 1974 - 1976 aufgenommen wurden, konnten zu 21,3 % gut eingestellt werden.

Grundsätzlich neue Wege werden mit den an der Ulmer und Erlanger Universitätsklinik seit einigen Jahren laufenden Versuchen einer computergesteuerten Infusionstechnik eingeschlagen. Sie zielen auf die automatische Anpassung der Insulindosis an den gegebenen Blutzuckerspiegel, der kontinuierlich gemessen wird, ab. Auf diese Weise können die geringsten Schwankungen im BZ-Spiegel ausgeglichen und gefährliche hypo-bzw. hyperglykämische Zustände vermieden werden.

Im Gegensatz zu dem Ulmer Modell, bei dem mit hohen Insulin-Ausgangsdosen begonnen und dann die minütliche Zufuhrmenge nach einem frei festgesetzten Plan reduziert wird, ist das Erlanger Konzept über den ganzen Zeitbereich auf empirische Fakten aufgebaut.

Die aus den statistischen Daten dieser Arbeit gewonnenen Zusammenhänge zwischen dem Blutzuckerspiegel und der stündlich bzw. minütlich zugeführten Insulinmenge können als Programm für diese rechnergeführte Therapie Verwendung finden, wenn man in der erfolgten Anwendung des Insulins das wünschenswerte Ziel sieht. Die Grundlage dieses Nomogramms bildet aber nur der zu einem bestimmten Zeitpunkt

gemessene, statisch fixe BZ-Meßwert, aufgrund dessen die minütlich einzugebende Insulinmenge berechnet wird. Dynamische Richtungsänderungen des Blutzuckers gehen in diese Berechnung nicht mit ein, wären aber wünschenswert, da Tendenz und Geschwindigkeit der BZ-Abnahme bzw. -Zunahme präzisere und schnellere Reaktionen der Infusionsgeschwindigkeit des Insulins zulassen würden.

Nur für die zeitliche Abhängigkeit des Blutzuckerspiegels und der Insulin-Zufuhr war die Korrelation groß genug, um definitive Aussagen über einen Zusammenhang dieser beiden Größen zu machen.

Es wäre ein Ziel für die nahe Zukunft, auch für andere Stoffwechselgrößen konkrete Beziehungen zwischen diagnostischen und therapeutischen Daten auszuarbeiten, um auf diese Weise die Therapie auch in dieser Hinsicht optimaler zu gestalten.

Zusammenfassung

Von 237 Patienten, die in den Jahren 1972 - 76 an der Universitätsklinik Erlangen am diabetischen "Coma hyperosmolare" behandelt wurden, konnten 49 innerhalb von 24 Stunden erfolgreich eingestellt werden.

Dafür wurden 118 I.E. Insulin, 140 mval Bicarbonat, 128 mval Kalium und 64 gramm Kohlehydrate benötigt. Die Flüssigkeitsbilanz war mit 972 ml positiv.

Der Blutzuckerspiegel nahm in diesem Zeitraum von durchschnittlich 499 mg-% auf 184 mg-% ebenso wie die stündlich zugeführte Insulindosis von 12,7 I.E. auf 2,3 I.E. exponentiell ab. Für die Insulin-Zufuhr wurde die Abhängigkeit vom Blutzucker berechnet.

Es gilt die Formel:

$$\text{Insulin-Zufuhr (} \frac{\text{I.E.}}{\text{h}} \text{)} = 4,123 \left(\frac{\text{BZ}}{429,358} \right)^{0,791}$$

Dieser Zusammenhang kann einer rechnergesteuerten Infusionstherapie als Grundlagen-Programm dienen.

Literaturverzeichnis

1. Alberti, K.G.M.M., T.D.R. Hockaday, R.C. Turner:
Small doses of intramuscular insulin in the treatment of
diabetic "coma".
Lancet 1973/II, 515.
2. Alberti, K.G.M.M., T.D.R. Hockaday, R.C. Turner:
Small doses of insulin in the rtreatment of diabetic "coma".
Lancet 1974/II, 524.
3. Bartelheimer, H.:
Symptomatologie und Therapie des diabetischen Koma.
Dtsch. med. Wschr. 84, 897 (1959)
4. Belser, F.:
Betreuung ambulanter Diabetiker mittels Computers.
Schweiz. med. Wschr. 102, 654 (1972)
5. Berger, W.:
Diagnose und Behandlung diabetischer Notfallsituationen
in der Praxis und im Spital
Schweiz. med. Wschr. 102, 1008 (1972)
6. Bertram, F.:
Umfrage zu dem "Merkblatt über die Behandlung Zuckerkranker".
Dtsch. med. Wschr. 75, 303 (1950)

7. Buschmann, G., E. Fritze, und A. Marsch:
Verlaufsbeobachtungen an 1500 Zuckerkranken.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1284 (1958)
8. Druschky, K.F., K.A. Flügel, H. Fuchs:
Die Stellung des hyperosmolaren, nicht ketoazidotischen
Coma diabeticum in der Differentialdiagnose akuter
zerebraler Prozesse.
Intensivmedizin 13, Suppl. I, 24 (1976)
9. Dürr, F.:
Pathophysiologie und Therapie des Coma diabeticum.
Dtsch. med. Wschr. 89, 2121 (1964)
10. Duncan, G.:
Diabetic Coma - A therapeutic problem.
Annales of internic Medicine 37, 1188 (1952)
11. Froesch, E.R.:
Coma diabeticum - Fructoseinfusion ?
Schweiz. med. Wschr. 100, 397 (1970)
12. Froesch, E.R., A. Bühlmann, P.H. Rossier:
Das Coma diabeticum in heutiger Sicht.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 72, 199 (1966)
13. Froesch, E.R.:
Small doses of intramuscular insulin in the treatment
of diabetic "coma".
Lancet 1973/II, 1330.

14. Grate, E.:

Bemerkungen zu dem "Merkblatt über die Behandlung
Zuckerkranker".

Dtsch. med. Wschr. 74, 1377 (1949)

15. Holt, S., A.G. Cudworth:

Insulin resistance during continuous insulin infusion.

Lancet 1976/I, 44.

16. Irsigler, K., H. Bruneder, L. Kaspar, M. Fischer:

Diabetisches hyperosmolares Coma, neue Behandlungsprinzipien
durch gleichzeitige Liquor- und Serumkontrollen.

Intensivmedizin 13, Suppl. I, 25 (1976)

17. Jahnke, K., H.D. Miss, H. Drost:

Kriterien und Bewertung der Diabeteseinstellung.

Dtsch. med. Wschr. 99, 870 (1974)

18. Keller, U., W. Berger, R. Ritz, P. Truog:

Course and prognosis of 86 episodes of diabetic coma.

A five year experience with a uniform schedule of treatment.

Diabetologia 11, 93 (1975)

19. Kellner, R., W. Eberlein, D. Sailer, G. Berg:

Grundlagen der rechnergeleiteten slow-doses Insulintherapie
bei der diabetischen Hyperglykämie.

Vortrag auf der 12. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft (1977).

20. Kellner, R., D. Sailer, W. Eberlein, S. Berg:

Nomogramm und Richtwerte für die rechnergesteuerte Therapie bei der azidotischen Hyperglykämie.

Vortrag auf der 83. Tagung der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (1977).

21. Kerner, W., W. Beischer, S. Raptis, E.F. Pfeiffer:

Die Anwendung eines Glukose-kontrollierten-Insulin-Infusions-Systems (GCIIS) bei der Insulintherapie der diabetischen Ketoazidose.

Intensivmedizin 13, Suppl. I, 26 (1976)

22. Kerner, W., W. Beischer, G. Tamás:

Die Insulinbehandlung des entgleisten Diabetes mellitus mit einem künstlichen endokrinen Pankreas.

Dtsch. med. Wschr. 102, 1500 (1977)

23. Kerner, W., Ch. Thum, Gy. Tamás jun., W. Beischer, A.H.Clemens, E.F. Pfeiffer:

Attempts at perfect normalization of glucose tolerance test of severe diabetics by artificial beta cell.

Horm. Metab. Res. 8, 256 (1976)

24. Kidson, W., J. Casey, E. Kraegen:

Treatment of severe diabetes mellitus by insulin infusion.

Brit. med. J. 1974/2, 691.

25. Luft, D., R. Schubert, H.E. Reichenmiller:

Erfahrungen mit einer niedrig dosierten Insulin-Infusionstherapie bei Coma und Präcoma diabeticum.

Dtsch. med. Wschr. 101, 1760 (1976)

26. Madison, L.L.:

Low-dose insulin: A plea for caution.

New Engl. J. Med. 294, 393 (1976)

27. Mehnert, H.:

Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung des Coma diabeticum.

Dtsch. med. Wschr. 96, 761 (1971)

28. Page, M, K. Alberti, R. Greenwood:

Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin.

Brit. med. J. 1974/2, 687.

29. Panzram, G.:

Epidemiologie des Coma diabeticum.

Schweiz. med. Wschr. 103, 203 (1973)

30. Pense, G., G. Panzram, J. Meinhold:

Coma diabeticum: ein einfacher Index zur Beurteilung des Schweregrades und der Prognose.

Schweiz. med. Wschr. 101, 1275 (1971)

31. Petrides, P.:

Notfalltherapie beim Coma diabeticum.

Dtsch. med. Wschr. 97, 1608 (1972)

32. Pfeiffer, E.F.:

Entstehung, Erkennung und Behandlung des Coma diabeticum.

Internist (Berl.) 1, 319 (1960)

33. Pfeiffer, E.F., Ch. Thum, A.H. Clemens:

The artificial beta cell. A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system).

Horm. Metab. Res. 6, 339 (1974)

34. Pfeiffer, E.F., Ch. Thum, W. Beischer, A.H. Clemens:

Die künstliche Beta-Zelle in Experiment und Klinik.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81, 602 (1975)

35. Rosenberg, S.A., D.K. Brief, J.M. Kinney:

The Syndrome of dehydration coma and severe hyperglycaemia without ketosis in patients convalescing from burns.

New. Engl. J. Med. 272, 931 (1965)

36. Rossier, P.H., F. Reutter, P. Frick:

Das hyperosmolare nicht azidotische Koma bei Diabetes mellitus.

Dtsch. med. Wschr. 86, 2145 (1961)

37. Sailer, D., R. Kellner, G. Berg:

Stoffwechselmonitoring bei dekompensiertem Diabetes mellitus.

Intensivmedizin 13, Suppl. I, 27 (1976)

38. Sailer, D., R. Kellner, W. Eberlein, G. Berg:

Kontinuierliche und automatische Registrierung von Glukose, pH und pCO_2 in vivo.

Vortrag auf der MEDEX (1976)

39. Sailer, D., R. Kellner, W. Eberlein, G. Berg:
Methodik und Konzept einer rechnergesteuerten Therapie des
Diabetes mellitus.
Vortrag auf der 12. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft, (1977).
40. Schultz, T.A., J.J. Verkleeren, R.D. Blevins:
Treatment of diabetic ketoacidosis.
New Engl. J. Med. 294, 1183 (1976)
41. Seidenspinner, B.:
Grundlagen und Empfehlungen zur Behandlung ketoazidotischer
hyperglykämischer Zustände.
Inaugural Dissertation, Fachbereich Medizin
Universität Erlangen-Nürnberg.
42. Semple, P.F., C. White, W.G. Manderson:
Continuous intravenous infusion of small doses of insulin
in treatment of diabetic ketoacidosis.
Brit. med. J. 1974/2 694.
43. Shaw, K.M., C.R. Tillyer, P.G.M. Morgan, A. Bloom:
Small doses of intramuscular insulin in the treatment of
diabetic "coma".
Lancet 1974/I, 1115.
44. Soler, N.G., M.G. Fitzgerald, A.D. Wright, J.M. Malins:
Comparative study of different insulin regimens in
management of diabetic ketoacidosis.
Lancet 1975/II, 1221.

45. Sönksen, P.H., C.V. Tompkins, M.C. Srivastava, J.D.D.Nabarro:
Growth-hormone and cortisol responses to insulin infusion
in patients with diabetes mellitus.
Lancet 1972/II, 155.
46. Suess, V., E.R. Froesch:
Zur Therapie des Coma diabeticum: Quantitative Bedeutung
des Insulinverlusts am Infusionsbesteck.
Schweiz. med. Wschr. 105, 1315 (1975)
47. Zschornack, M.R., H. Haller:
Richtlinien zur Behandlung des Coma diabeticum unter
besonderer Berücksichtigung der Störungen im Wasser- und
Elektrolythaushalt.
Med. Klin. 60 Nr. 36, 1469 (1965)

Dank sagen möchte ich

Herrn Prof. Dr. Dr.hc. G. Berg
für die Anregung zur Arbeit,

Herrn Dr. R. Kellner
für die Betreuung während der Ausführung,

Herrn W. Eberlein
für seine tatkräftige Unterstützung

sowie Frau H. Schröder und Frl. K. Gebhardt
für ihre freundliche Mithilfe im Krankenblattarchiv

Lebenslauf

10. 9. 53 geboren in Nürnberg
 Bekenntnis: evangelisch
 Eltern: Herbert Horn, Konstrukteur
 Edith Horn, geb. Jantsch

Sept. 59 - Juli 63 Besuch der Volksschule an der
 Sperberstraße in Nürnberg

Sept. 63 - Juni 72 Besuch des Martin-Behaim-Gymnasiums
 in Nürnberg

23. 6. 72 Abitur

Okt. 72 - März 73 Studium der Lebensmittelchemie an
 der Universität Erlangen-Nürnberg

April 73 - März 74 Medizinstudium an der
 Universität Würzburg

April 74 - März 80 Medizinstudium an der
 Universität Erlangen-Nürnberg

21. 3. 75 Ärztliche Vorprüfung bestanden

27.11. 72 Ärztliche Prüfung bestanden

10.12. 79 Verteilung der Approbation als Arzt

